



УДК: 618.177-089.888.11

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.65-72>

Второй эмбрион низкого качества на перенос: влияние на исход программы ВРТ

А.О. Полумискова¹, Н.М. Джусубалиев¹

¹Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: На сегодняшний день успех программы ВРТ определяется, как рождение одного здорового ребенка. Многоплодная беременность рассматривается как неблагоприятный исход, связанный с ВРТ, что приводит к высоким показателям материнской и перинатальной смертности и заболеваемости. В целях сокращения рисков наступления многоплодной беременности, нужно уменьшить количество эмбрионов на перенос. Учитывая высокую частоту живорождения после переноса blastocyst, многие клиники по лечению бесплодия отказываются от применения переноса двух эмбрионов (double embryo transfer, DET) в пользу переноса одного эмбриона (single embryo transfer, SET).

Цель исследования – установление влияния blastocyst низкого качества и отстающих эмбрионов в развитии, при переносе вместе с blastocyst хорошего качества на исходы беременности.

Материалы и методы: В настоящем исследовании были проанализированы данные пациенток возрастом до 34 лет, прошедших программу ЭКО-ИКСИ с января 2015 года по декабрь 2020 года. Сравнивались исходы «свежих» переносов на пятый день развития: 1 blastocyst хорошего качества (SET-БХК), 1 blastocyst хорошего качества + 1 blastocyst низкого качества (БХК+БНК), 1 blastocyst хорошего качества + 1 ранняя blastocyst или морула (БХК+РБМ), 2 blastocyst хорошего качества (DET-БХК) – контрольная группа.

Результаты: Достоверной разницы в частоте наступления клинической, прогрессирующей беременности и живорождения при сравнении группы SET-БХК с группами БХК+БНК, БХК+РБМ не обнаружено. Частота многоплодия (2 и более плодов на 6 недель беременности) была достоверно ниже в группе SET-БХК в сравнении с группами БХК+БНК, БХК+РБМ.

Заключение: Перенос дополнительного эмбриона низкого качества (blastocyst низкого качества, ранняя blastocyst или морула пятого дня развития) не позволяет повысить частоту наступления клинической беременности и живорождения, однако значительно увеличивает частоту многоплодных беременностей.

Ключевые слова: перенос одного эмбриона (SET), многоплодие (DET), blastocyst, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

Для цитирования: Полумискова А., Джусубалиев Н. Второй эмбрион низкого качества на перенос: влияние на исход программы ВРТ. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:65-72. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.65-72>

An additional poor-quality embryo for transfer: an impact on ART program outcome

А.О. Polumiskova¹, N.M. Jussubaliyev¹

¹Institute of Reproductive Medicine, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Nowadays, multiple pregnancies are considered an adverse outcome associated with ART (Assisted Reproductive Technology), leading to high rates of maternal and perinatal mortality and morbidity. The number of embryos transferred should be minimized to reduce the risks of multiple pregnancies. Given the high frequency of live births after blastocyst transfer, many ART clinics are moving away from using DET (Double Embryo Transfer) in favor of SET (Single Embryo Transfer).

In clinical practice, there are cases where two blastocysts are transferred, one of good quality and one of poor quality. This approach may increase the live birth rate (LBR) at a low frequency of multiple pregnancies.

The study aimed to determine the impact of transferring a poor-quality blastocyst and slow-growing embryos alongside a good-quality blastocyst on pregnancy outcomes.

Materials and Methods: This study analyzed data from patients under 34 years old who underwent IVF-ICSI programs from January 2015 to December 2020. The outcomes of "fresh" transfers on the fifth day of development were compared among the following groups: 1 good-quality blastocyst (SET-GQ), 1 good-quality blastocyst + 1 poor-quality blastocyst (GQ+PQ), 1 good-quality blastocyst + 1 early blastocyst or morula (GQ+EBM), and 2 good-quality blastocysts (DET-GQ) – the control group.

Results: No significant difference was found in LBR when comparing the SET-GQ group with the GQ+PQ and GQ+EBM groups. The frequency of multiple pregnancies (2 or more fetuses at 6 weeks) was significantly lower in the SET-GQ group compared to the GQ+PQ and GQ+EBM groups.

Conclusion: Adding a poor-quality embryo does not increase the LBR but significantly increases the multiple pregnancies rate.

Keywords: Single embryo transfer (SET), double embryos transfer (DET), blastocyst, Assisted Reproductive Technology (ART).

How to cite: Polumiskova A, Jussubaliyev H. An additional poor-quality embryo for transfer: an impact on ART program outcome.

Reproductive Medicine (Central Asia). 2024;3:65-72.

<https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.65-72>

Төмен сападағы екінші эмбрионды көшіріп салу: ҚРТ бағдарламасының нәтижелілігіне тигізетін әсері

А.О. Полумискова¹, Н.М. Джусубалиев¹

¹Репродуктивтік медицина институты, Алматы, Қазақстан Республикасы

АҢДАТПА

Өзектілігі: Бүгінгі таңда ҚРТ бағдарламасының сәттілігі дені сау бір баланың дүниеге келуімен анықталады. Көпұрықты жүктілік ҚРТ-мен байланысты жағымсыз нәтиже ретінде қарастырылады, бұл ана мен перинаталдық өлім мен аурушаңдықтың жоғары көрсеткіштеріне әкеледі. Көпұрықты жүктіліктің пайда болу қаупін азайту үшін көшіріп салатын эмбриондардың санын азайту керек. Бластицисталарды салғаннан кейін тірі туудың жоғары жиілігін ескере отырып, бедеулікті емдейтін көптеген клиникалар бір эмбрионды (SET – single embryo transfer) салуды жөн көріп, екі эмбрионды (DET – double embryo transfer) салуды қолданудан бас тартады.

Зерттеудің мақсаты – жақсы сападағы бластоцистамен бірге сапасы төмен бластоцисталар мен дамуда артта қалған эмбриондарды салған кезде жүктілік нәтижелеріне әсерін анықтау.

Материалдар мен әдістер: Осы зерттеуде 2015 жылғы қаңтардан 2020 жылғы желтоқсанға дейін ЭКО-ИКСИ бағдарламасынан өткен 34 жасқа дейінгі пациенттердің деректері талданды. Дамудың бесінші күніндегі «жаңа» салынған эмбриондардың нәтижелері салыстырылды: 1 сапасы жақсы бластоциста (SET-БХК), 1 сапасы жақсы бластоциста + 1 сапасы төмен бластоциста (БХК+БНК), 1 сапасы жақсы бластоциста + 1 ерте бластоциста немесе морула (БХК+РБМ), 2 сапасы жақсы бластоциста (DET-БХК) – бақылау.

Нәтижелері: SET-БХК тобын БХК+БНК, БХК+РБМ топтарымен салыстырған кезде клиникалық, прогрессивті жүктілік және тірі туылу жиілігінде айқын айырмашылық табылмады. Көп ұрықтылық жиілігі (жүктіліктің 6-шы аптасында 2 не одан көп ұрық) БХК+БНК, БХК+РБМ топтарымен салыстырғанда SET-БХК тобында шынымен төмен болды.

Қорытынды: Сапасы төмен қосымша эмбрион (сапасы төмен бластоциста, ерте бластоциста немесе дамудың бесінші күндік моруласы) клиникалық жүктілік пен тірі туылу жиілігін арттыруға мүмкіндік бермейді, алайда көпұрықты жүктіліктің жиілігін едәуір арттырады.

Түйінді сөздер: Жалғыз эмбриондарды тасымалдау (SET), қос эмбриондарды тасымалдау (DET), бластоцист, көмекші репродуктивті технология (КРТ).

Введение: Непрерывное совершенствование культуральных сред и технического оснащения лабораторий вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило применять продленное культивирование эмбрионов до пятого, шестого дня развития до стадии экспандированной бластоцисты. Во многих опубликованных исследованиях было продемонстрировано, что частота живорождения выше при переносе бластоцист, чем при переносе дробящихся эмбрионов третьего дня развития [1, 2]. Продленное культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты, позволяет улучшить селекцию эмбрионов, повысить эффективность программы ВРТ и уменьшить количество эмбрионов на перенос [3].

Выбор эмбриона на перенос – это один из важнейших этапов, в программе ВРТ. Качество и количество, выбранных эмбрионов на перенос, определяют исход программы. В связи с более высокой частотой наступления клинической беременности и живорождения после переноса бластоцисты, стратегия переноса одного эмбриона (single embryo transfer, SET) приобретает популярность в клиниках ВРТ [4].

Несмотря на то, что перенос двух эмбрионов (double embryos transfer, DET) демонстрирует более высокие показатели наступления клинической беременности и живорождения по сравнению с SET, частота многоплодных беременностей значительно выше при DET [5]. В настоящее время многоплодная беременность рассматривается как осложнение, связанное с ВРТ, что приводит к высоким показателям материнской и перинатальной смертности и заболеваемости [6, 7].

В клинической практике иногда выполняются переносы двух бластоцист, где одна бластоциста хорошего качества, а другая низкого. Предполагается, что при данном подходе, можно увеличить частоту живорождения, при этом частота многоплодия останется на низком уровне, как при проведении SET.

С другой стороны, в нескольких исследованиях было показано, что бластоцисты низкого качества имеют высокий уровень анеуплоидии и низкую частоту имплантации [8]. Есть предположения, что эндометрий может отличить сигналы от компетентного эмбриона и аномального [9, 10]. Бластоциста низкого качества может индуцировать определенные сигналы в эндометрии, что может привести к низкой имплантации или отторжению бластоцисты эндометрием. В свою очередь, это может повлиять на имплантацию бластоцисты хорошего качества, если она будет перенесена с бластоцистой низкого качества.

С аналогичной целью выполняются переносы одной бластоцисты хорошего качества и ранней бластоцисты или морулы пятого дня развития [3]. Данный подход применяется в «свежих» циклах, когда на пятый день развития в одной когорте эмбрионов пациента можно наблюдать разные стадии развития эмбрионов от морулы до бластоцисты. Известно, что в одних и тех же условиях культивирования эмбрионы развиваются с разной скоростью и могут достичь стадии экспандированной бластоцисты на шестой и даже седьмой день развития. Перенос медленно растущих эмбрионов приводит к более низким показателям имплантации, клинической беременности и живорождения по сравнению с экспандированными бластоцистами пятого дня развития [11, 12]. Эти результаты можно объяснить асинхронностью стадии развития эмбриона и эндометрия. Однако эффективность переносов бластоцисты хорошего качества и медленно развивающегося эмбриона неясна.

Цель исследования – установление влияния бластоцист низкого качества и отстающих эмбрионов при переносе с бластоцистой хорошего качества на исходы беременности.

Материалы и методы:

Дизайн исследования и пациенты: Данная работа описывает ретроспективное когортное исследование, в ко-



тором анализировали следующие параметры: возраст пациенток, количество полученных ооцитов на трансвагинальной пункции фолликулов (ТВПФ), частота дробления. Чтобы исключить возможное влияние возраста женщины на эффективность программ ВРТ, в исследование были включены пациентки до 34 лет, прошедшие программу ЭКО-ИКСИ с января 2015 по декабрь 2020 года, с переносом эмбрионов в свежем цикле на 5 день развития.

Критерии исключения: программы с использованием донорских ооцитов и донорской спермы; циклы с сурrogатным материнством; программы с переносом эм-

брионов после преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидию; программы с отсроченным переносом эмбрионов; программы с использованием витрифицированных ооцитов; пациенты с тяжелым мужским фактором бесплодия: олигоастенотератозооспермией, криптозооспермией, обструктивной и необструктивной азооспермией.

Выбранные циклы ВРТ были распределены на четыре группы в зависимости от количества и качества перенесенных эмбрионов (таблица 1). Выбранные циклы ВРТ были распределены на четыре группы в зависимости от количества и качества перенесенных эмбрионов (таблица 1).

Таблица 1 – Описание групп исследования

| Параметры | Группы | | | | Значение P |
|---------------------------------------|--|--|---|---|------------|
| | SET-БХК | DET-БХК | БХК+РБМ | БХК+БНК | |
| Параметры переноса | Перенос одной blastocyst хорошего качества | Перенос blastocyst хорошего и низкого качества | Перенос blastocyst хорошего качества + ранней blastocyst или morula | Перенос двух blastocyst хорошего качества | – |
| Число циклов | 707 | 248 | 326 | 72 | – |
| Возраст женщины | 29,9 ± 2,9* | 30,2 ± 3,0 | 30,5 ± 2,7 | 30,3 ± 3,0 | 0,054 |
| Возраст мужчины | 33,0 ± 4,5 | 33,1 ± 4,4 | 33,6 ± 4,7 | 33,3 ± 3,9 | 0,199 |
| Количество полученных ооцитов на ТВПФ | 11,6 ± 5,3** | 9,7 ± 4,1 | 9,4 ± 4,3 | 9,2 ± 3,8 | < 0,001 |
| Количество дробящихся эмбрионов | 7,9 ± 4,0a | 6,9 ± 3,0 | 6,3 ± 3,0 | 6,25 ± 2,7 | < 0,001 |

Примечания: * Данные в таблице 1 указаны в формате среднее значение ± среднее отклонение; ** SET-БХК отличалась от других групп по данному показателю, P < 0,001.

Table 1 – Description and distribution of selected groups

| Parameters | Groups | | | | P – value |
|------------------------------------|---|---|--|--|-----------|
| | SET-GQB | DET-GQB | GQB + EBM | GQB+BQB | |
| Transfer options | Transfer of one good quality blastocyst | Transfer of excellent and poor-quality blastocyst | Transfer of good quality blastocyst + early blastocyst or morula | Transfer of two good-quality blastocysts | – |
| Number of cycles | 707 | 248 | 326 | 72 | – |
| Age of woman | 29.9 ± 2.9* | 30.2 ± 3.0 | 30.5 ± 2.7 | 30.3 ± 3.0 | 0.054 |
| Age of man | 33.0 ± 4.5 | 33.1 ± 4.4 | 33.6 ± 4.7 | 33.3 ± 3.9 | 0.199 |
| Number of oocytes obtained by TVFP | 11.6 ± 5.3** | 9.7 ± 4.1 | 9.4 ± 4.3 | 9.2 ± 3.8 | < 0.001 |
| Number of dividing embryos | 7.9 ± 4.0a | 6.9 ± 3.0 | 6.3 ± 3.0 | 6.25 ± 2.7 | < 0.001 |

Notes: * Data in Table 1 are presented in the format mean value ± standard deviation; ** SET-BHC differed from other groups in this indicator, P < 0.001.

Ограничения исследования: В представленном исследовании детальную разбивку по группам по методу оплодотворения не проводили, так как количество пациентов в группах сильно разнилось, поэтому в группах с небольшим количеством участников разделение на подгруппы (ЭКО/ИКСИ/50:50) количество участников было бы слишком низким для достоверной оценки эффективности. На начальном этапе исследования была проанализирована эффективность методов оплодотворения, чтобы

понимать, будет ли распределение методов оплодотворения влиять на результат. В выбранных группах ЧКБ (ЭКО) составило 51,8%, частота живорождения (ЭКО) – 40,8%, ЧКБ (ИКСИ) – 48,3%, частота живорождения (ИКСИ) – 39,6%, ЧКБ (50/50) – 49,1%, частота живорождения (50/50) – 40,1%. Также достоверную эффективность оплодотворения 50/50 посчитать не представляется возможным, так как нет данных, какой именно переносился эмбрион – после ИКСИ или после ЭКО.

Показатели эффективности программ ВРТ: Для оценки эффективности программы ВРТ анализировали следующие показатели: частота наступления клинической беременности, частота прогрессирующей беременности (после 12 недель беременности), частота ранних потерь беременности (до 12 недель беременности), частота живорождения, частота имплантации и частота многоплодных беременностей. Многоплодную беременность определяли как количество пациенток с двумя и более плодами при ультразвуковом (УЗ) скрининге на 6 неделе беременности.

Статистический анализ: Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTICA v.10.0 для Windows. Нормальность выборки оценивали при помощи теста Шапиро-Уилка. Оценку достоверной разницы между двумя параметрическими выборками проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа с использованием апостериорного критерия наименьшей значимой разницы. Для оценки достоверности между двумя непараметрическими выборками использовали тест χ^2 Пирсона. При значении P ниже 0,05 разница между сравниваемыми данными считалась достоверной.

Оплодотворение и культивирование эмбрионов: Всем женщинам проводили контролируемую гормональную стимуляцию яичников, рост фолликулов отслеживали с помощью трансвагинального УЗ исследования. Применяли протоколы с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона и препараты, содержащие фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон – фоллитропины и менотропины. Дозировку назначали исходя из возраста, количества антральных фолликулов, антимюллера гормона (АМГ) и индекса массы тела пациентки. ТВПФ проводили через 36 ± 1 час после инъекции рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) под трансвагинальным УЗ контролем. В зависимости от анамнеза пациентов оплодотворение проводили

методами ЭКО, ИКСИ или сплит – ЭКО/ИКСИ – через 3 ± 1 час после сбора ооцит-кумулюсных комплексов или через 39 ± 1 час после инъекции ХГЧ. Оплодотворение оценивали через 16-18 часов после инсеминации/инъекции, зиготы, имевшие 2 пронуклеуса и 2 полярных тельца, культивировали до пятых, шестых суток в группах, в культуральной среде SAGE™ (ORIGIO, Дания) в мини-инкубаторах PLANER (Великобритания) при 37°C , 6,0% CO₂, 5% O₂ и 89% N₂. Перенос бластоцисты в полость матки осуществляли в среде SAGE™ (Origio, Дания) под УЗ контролем.

Морфологическая оценка бластоцист и перенос эмбрионов

Морфологическую оценку качества бластоцисты проводили на пятый день развития согласно классификации Гарднера [13]. Данная классификация, предложенная Дэвидом Гарднером ещё в 1999 году, не теряет своей актуальности и сегодня, большинство клиник ВРТ по всему миру используют её в рутинной практике для оценки бластоцист. Классификация Гарднера учитывает степень экспансии, качество внутриклеточной массы (ВКМ) и трофэктодермы. Бластоцисты с оценкой AA, AB, BA, BB и степенью экспансии ± 3 классифицировались как бластоцисты хорошего качества (рисунок 1), тогда как бластоцисты с оценкой BC, CB, CC и степенью экспансии ± 3 классифицировались как бластоцисты низкого качества (рисунок 2). Бластоцисты со степенью экспансии 1 были классифицированы как ранние бластоцисты (рисунок 3).

Решение о количестве и качестве эмбрионов на перенос принимали в день планируемого переноса. Учитывая критерии отбора пациентов в исследуемых группах, можно сказать, что это – пациенты с хорошим прогнозом [14, 15]. Предполагалось, что дополнительный эмбрион позволит увеличить шансы на наступление беременности.

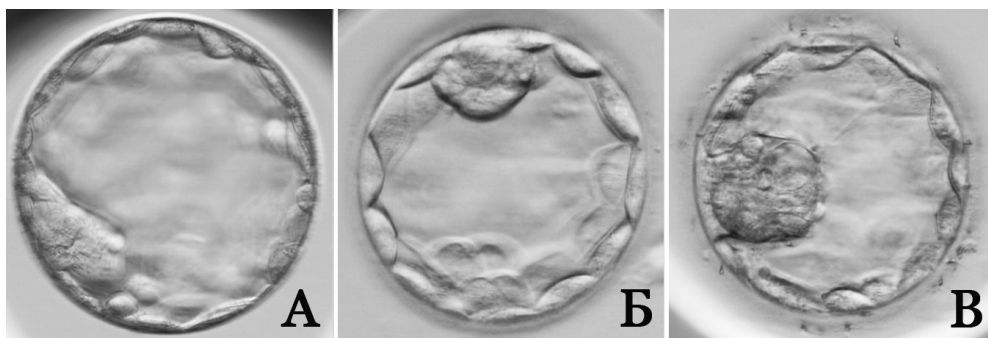


Рисунок 1 – Экспандированные бластоцисты хорошего качества, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ, Алматы, Казахстан)

Figure 1 – Expanded blastocysts of good quality, A-B (photo of the ART laboratory, IRM, Almaty, Kazakhstan)

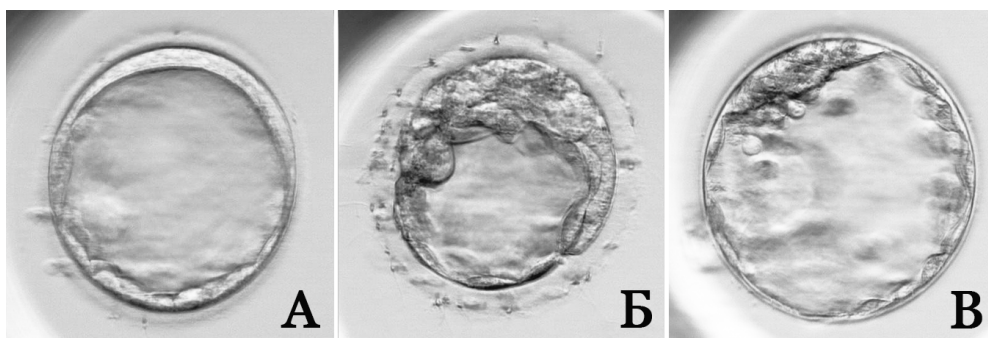


Рисунок 2 – Бластоцисты низкого качества, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ, Алматы, Казахстан)

Figure 2 – Low-quality blastocysts, A-B (photo of the ART laboratory, IRM, Almaty, Kazakhstan)

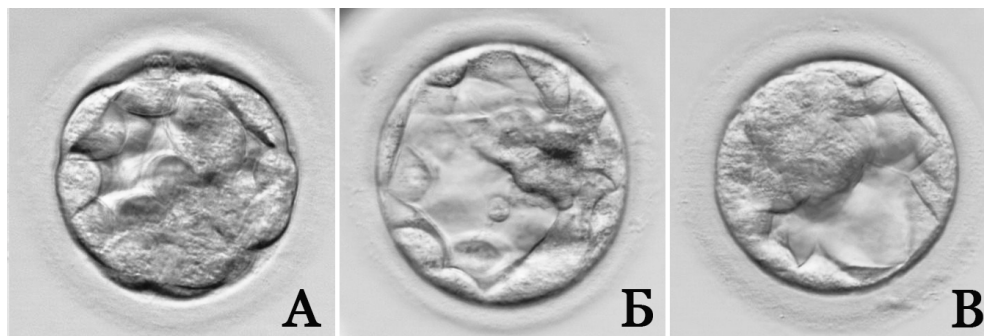


Рисунок 3 – Морулы и ранние бластоцисты, А-В (фото лаборатории ВРТ, ИРМ, Алматы, Казахстан)
 Figure 3 – Morulas and early blastocysts, A-B (photo by the ART laboratory, IRM, Almaty, Kazakhstan)

Результаты: На первом этапе исследования было проведено сравнение клинических характеристик и эмбриологических показателей между четырьмя группами. Исследуемые группы были сопоставлены по среднему возрасту женщин и мужчин, количеству полученных ооцитов на ТВПФ, количеству дробящихся эмбрионов на третьи сутки. В группе SET-БХК средний возраст женщин был ниже, чем в других группах. Однако учитывая, что пациентки во всех группах были младше 34 лет, они все относились к пациентам с хорошим прогнозом, которым можно рекомендовать перенос 1 эмбриона [14, 15].

В группе SET-БХК среднее количество полученных ооцитов на ТВПФ и дробящихся эмбрионов было выше в сравнении с другими группами. Это можно объяснить тем, что при получении большего числа ооцитов на ТВПФ увеличивается риск синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому было принято решение о переносе только 1 эмбриона. Между остальными показателями статистически значимой разницы не обнаружено (таблица 1).

На втором этапе исследование проводилось сравнение эффективности программ ВРТ четырех групп. Согласно данным представленным в таблице 2, достоверной раз-

ницы в частоте наступления клинической, прогрессирующей беременности и живорождения при сравнении группы SET-БХК с группами БХК+БНК, БХК+РБМ не обнаружено. Частота имплантации была достоверно выше в группе SET-БХК в сравнении с группами БХК+БНК, БХК+РБМ. Частота ранних потерь беременности была на одном уровне во всех трех группах: SET-БХК, БХК+БНК, БХК+РБМ, статистически достоверной разницы в значениях не обнаружено. Частота многоплодных беременностей (2 и более плодов на 6 неделях беременности) была достоверно ниже в группе SET-БХК в сравнении с группами БХК+БНК, БХК+РБМ.

При сравнении контрольной группы DET-БХК с группой SET-БХК, частота наступления клинической, прогрессирующей беременности и частота живорождения были достоверно выше в группе DET-БХК. Частота имплантации и ранних потерь беременности была на одном уровне в двух группах DET-БХК и SET-БХК. В группах БХК+РБМ и БХК+БНК частота имплантации была достоверно ниже, чем в группе SET-БХК. Частота многоплодия была достоверно выше в группе DET-БХК в сравнении с группой SET-БХК.

Таблица 2 – Эффективность программ ВРТ в зависимости от количества и качества эмбрионов на перенос

| Параметры | SET-БХК | DET-БХК | Р – значение | БХК+РБМ | Р – значение | БХК+БНК | Р – значение |
|---|------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|
| Число циклов | 707 | 248 | | 326 | | 72 | |
| Частота наступления клинической беременности, % | 46,9% 332/707 | 66,1% 164/248 | < 0,001 | 52,1% 170/326 | 0,121 | 50,0% 36/72 | 0,622 |
| Частота прогрессирующей беременности, % | 41,1% 291/707 | 58,4% 145/248 | < 0,001 | 42,6% 139/326 | 0,654 | 43,0% 31/72 | 0,755 |
| Частота живорождения, % | 40,4% 286/707 | 56,8% 141/248 | < 0,001 | 40,5% 132/326 | 0,990 | 41,6% 30/72 | 0,841 |
| Частота имплантации, % | 47,3% 335/707 | 44,5% 221/496 | 0,333 | 30,6% 200/652 | < 0,001 | 29,8% 43/144 | < 0,001 |
| Частота ранних потерь беременности, % | 12,2% 41/335 | 9,0% 20/221 | 0,239 | 16,0% 32/200 | 0,220 | 11,6% 5/43 | 0,908 |
| Частота многоплодных беременностей, % | 0,9% 3/332 | 32,3% 53/164 | < 0,001 | 14,7% 25/170 | < 0,001 | 19,4% 7/36 | < 0,001 |



Table 2 – Effectiveness of ART programs depending on the number and quality of embryos for transfer

| Parameters | SET-GQB | DET- GQB | P – value | BGQ+EBM | P – value | GQB+BQB | P – value |
|-------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------------|-----------|-----------------|-----------|
| Number of cycles | 707 | 248 | | 326 | | 72 | |
| Clinical pregnancy rate, % | 46.9% 332/707 | 66.1% 164/248 | < 0.001 | 52.1% 170/326 | 0.121 | 50.0% 36/72 | 0.622 |
| Progressive pregnancy rate, % | 41.1% 291/707 | 58.4% 145/248 | < 0.001 | 42.6% 139/326 | 0.654 | 43.0% 31/72 | 0.755 |
| Live birth rate, % | 40.4% 286/707 | 56.8% 141/248 | < 0.001 | 40.5% 132/326 | 0.990 | 41.6% 30/72 | 0.841 |
| Implantation rate, % | 47.3% 335/707 | 44.5% 221/496 | 0.333 | 30.6% 200/652 | < 0.001 | 29.8% 43/144 | < 0.001 |
| Early pregnancy loss rate, % | 12.2% 41/335 | 9.0% 20/221 | 0.239 | 16.0% 32/200 | 0.220 | 11.6% 5/43 | 0.908 |
| Multiple pregnancy rate, % | 0.9% 3/332 | 32.3% 53/164 | < 0.001 | 14.7% 25/170 | < 0.001 | 19.4% 7/36 | < 0.001 |

Обсуждение: На сегодняшний день успешным завершением программы ВРТ считается рождение одного здорового ребенка. Единственный способ этого достичь – это SET. Данное исследование подтверждает, что SET может обеспечить высокую частоту наступления клинической беременности и живорождения у пациенток в возрасте до 34 лет.

Очевидно, что при DET-БХК наблюдается более высокая частота наступления клинической беременности и живорождения чем при SET-БХК. Как и ожидалось, частота многоплодных беременностей была значительно выше в группе DET-БХК. Аналогичные результаты были получены в исследованиях О.М. Abuzeid и др. [16], E. Theodorou и др. [17], а также в мета-анализе Z. Pandian и др. [18].

В нашем исследовании достоверной разницы в частоте наступления клинической беременности и живорождения между группами SET-БХК и БХК+БНК не обнаружено: 40,4% и 41,6%. Однако частота многоплодных беременностей была достоверно выше в группах БХК+БНК, чем в SET-БХК: 19,4% и 0,9%, соответственно. В аналогичном исследовании M.J. Hill и др., напротив, отмечается увеличение частоты живорождения при переносе blastocyst смешанного качества. Так, в группе до 38 лет частота живорождения при переносе blastocyst смешанного качества увеличилась на 7%, а частота многоплодия увеличилась на 18% [19].

В исследовании E. Theodorou и др. также отмечается небольшое увеличение частоты живорождения при переносе двух blastocyst смешанного качества, в сравнении с переносом одной blastocyst хорошего качества: 47% и 40%, соответственно. Однако частота многоплодных беременностей была значительно выше в группе, где переносили две blastocyst смешанного качества в сравнении с группой, где переносили одну blastocyst хорошего качества: 28,7% и 1,7%, соответственно [17].

Также есть исследования, где частота живорождения при переносе blastocyst смешанного качества снижается. Например, в исследовании A. Richardson и др. дополнительная blastocyst низкого качества на перенос снижала частоту живорождения, в сравнении с переносом одной blastocyst хорошего качества с 26,7% до 17,7% [20]. Аналогичные данные были представлены в исследовании S.J.A. Dobson и др.: частота живорождения снизилась с 33,7% до 26,6%, когда вместе с blastocyst хорошего качества переносили blastocyst низкого качества [21]. Здесь также следует обратить внимание, что представленная частота живорождения в данных исследованиях значительно ниже, чем в нашем исследовании: 40,4%, 40,5% и 41,6%, соответственно. Это можно объяснить, в том числе, различиями в клинических и лабораторных протоколах.

Также не было обнаружено достоверной разницы в частоте живорождения, когда в качестве дополнительного эмбриона на перенос использовали раннюю blastocyst или морулу. В нашем исследовании частота живорождения составила 40,4% в группе SET-БХК и 40,5% в группе БХК-РБМ. При этом частота многоплодных беременностей была достоверно выше в группе БХК-РБМ, чем в SET-БХК: 14,7% и 0,9% ($p < 0,001$), соответственно.

Снижение частоты имплантации в группах БХК-РБМ и БХК-БНК в сравнении с группой SET-БХК объясняется тем, что к blastocyste хорошего качества был добавлен неперспективный эмбрион. Blastocysty низкого качества и эмбрионы, отстающие в развитии (ранние blastocysty и морулы пятого дня развития), демонстрируют низкую частоту имплантации, клинической беременности и живорождения при самостоятельном переносе [8, 11, 12].

В исследовании M.J. Hill и др. отмечается, что перенос blastocysty хорошего качества вместе с ранней blastocystой увеличивал частоту живорождения с 49% до 57%, что также сопровождалось увеличением частоты многоплодия с 1% до 22%. Когда дополнительным эмбрионом на перенос была морула, увеличения частоты живорождения не наблюдалось (49% против 50%), однако частота многоплодия увеличилась с 1% до 12% [19].

Подобные противоречивые результаты можно объяснить субъективностью морфологической оценки качества blastocyst, а также разницей в классификации blastocyst хорошего и низкого качества между исследователями. Однако, во всех исследованиях отмечалось значительное увеличение частоты многоплодных беременностей при переносе двух эмбрионов.

Заключение: Дополнительный эмбрион низкого качества (blastocysta низкого качества, ранняя blastocysta или морула пятого дня развития) на перенос не позволяет повысить частоту наступления клинической беременности и живорождения, однако значительно увеличивает частоту многоплодных беременностей. Таким образом, при наличии у пациента в день переноса blastocyst хорошего качества, рекомендуется перенести одну, а остальные криоконсервировать. Ранние blastocysty и морулы, рекомендуется культивировать до шестого или седьмого дня развития, с последующей криоконсервацией в зависимости от качества эмбриона.

Получено/Received/Жіберілдi: 10.07.2024

Одобрено/Approved/Маққұлданган: 20.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 01.10.2024



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *Reprod Biomed Online*. 2016;32(2):142-146.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.09.016>
2. Glujovsky D, Quinteiro R, Alvarez Sedo C, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;19(5):CD002118.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub6>
3. Полумискова А.О., Тевкин С.И., Шишиморова М.С., Джусубалиева Т.М. Переносы медленно растущих эмбрионов: «свежие» морулы/ранние бластоцисты 5-го дня или размороженные бластоцисты 6-го дня развития? Пробл Репрод. 2022;5(28):46-54. Polumiskova AO, Tevkin SI, Shishimorova MS, Dzhusubalieva TM. Transfers of slow-growing embryos: “fresh” day 5 morulas/early blastocysts or frozen-thawed day 6 blastocysts? *Probl Reprod*. 2022;5(28):46–54. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/repro20222805146>
4. Локшин В, Сулейменова М, Карибаева Ш, Байкошкарова С, Ибрагимов А, Ажетова Ж, Джусубалиев Н, Яхьярова М, Мухамедьяров Д, Ахметова А, Ковалева Н, Нигматова Н, Чалова Л, Арипова Р, Имтосими Д, Лапина Е, Отарбаев М, Басарова Г, Бегайдарова А. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (данные Национального регистра ВРТ за 2020 г.). *Репрод мед (Центр Азия)*. 2024;1:8-16. Lokshin V, Suleimenova M, Karibaeva SH, Baikoshkarova C, Ibragimov A, Azhetova ZH, Dzhusubaliyev N, Yakhyarova M, Mukhamedyarov D, Akhmetova A, Kovaleva N, Nigmatova N, Chalova LI, Aripova R, Imtosimi D, Lapina E, Otarbaev M, Basarova G, Begaidarova A. Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan (2020 National ART Registry data). *Reprod Med (Central Asia)*. 2024;1:8-16. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37800/RM.1.2024.8-16>
5. Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD003416.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.pub5>
6. Prados N, Quiroga R, Caligara C. Elective single versus double embryo transfer: live birth outcome and patient acceptance in a prospective randomized trial. *Reprod Fertil Dev*. 2015;27:794-800.
<https://doi.org/10.1071/RD13412>
7. Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, Chambers GM, Illingworth P, McBain J, et al. Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3609-3615.
<https://doi.org/10.1093/humrep/des315>
8. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod*. 2014;29:1173-1181.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deu033>
9. Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, Nautiyal J, Salter S, Lucas ES, Steel JH, Christian M, Chan YW, Boomsma CM, Moore JD, Hartshorne GM, Sućurović S, Mulac-Jericevic B, Heijnen CJ, Quenby S, Koerkamp MJ, Holstege FC, Shmygol A, Macklon NS. Uterine selection of human embryos at implantation. *Sci Rep*. 2014;4:3894.
<https://doi.org/10.1038/srep03894>
10. Macklon NS, Brosens JJ. The human endometrium as a sensor of embryo quality. *Biol Reprod*. 2014;91(4):98.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.122846>
11. Tannus S, Cohen Y, Henderson S, Al Ma'mari N, Shavit T, Son WY, Dahan MH. Fresh transfer of day 5 slow-growing embryos versus deferred transfer of vitrified, fully expanded day 6 blastocysts: which is the optimal approach? *Hum Reprod*. 2019;34(1):44-51.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dey351>
12. Polumiskova A, Shishimorova M, Tevkin S, Jussubaliyeva T. The best of the worst: analyze of outcome in artificial reproductive technologies (ART) fresh cycles with transfers of slow-growing embryos and expanded poor-quality blastocysts. *Hum Reprod*. 2022;37(1):133.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.128>
13. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999;11(3):307-311.
<https://doi.org/10.1097/00001703-199906000-00013>
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technologies. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116:651-654.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.050>
15. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer; Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, Ebner T, Koleva M, Kordic K, Mcheik S, Mertes H, Pavicic Baldani D, Rodriguez-Wallberg KA, Rugescu I, Santos-Ribeiro S, Tilleman K, Woodward B, Vermeulen N, Veleva Z. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2024;39(4):647-657.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deae010>
16. Abuzeid OM, Deanna J, Abdelaziz A, Joseph SK, Abuzeid YM, Salem WH, et al. The impact of single versus double blastocyst transfer on pregnancy outcomes: a prospective, randomized control trial. *Facts Views Vis Obgyn*. 2017;9(4):195-206.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6143087/>
17. Theodorou E, Jones BP, Cawood S, Heath C, Serhal P, Ben-Nagi J. Adding a low-quality blastocyst to a high-quality blastocyst for a double embryo transfer does not decrease pregnancy and live birth rate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:1124-1131.
<https://doi.org/10.1111/aogs.14088>
18. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD003416.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.pub4>
19. Hill MJ, Eubanks AE, Csokmay JM, Christy AY, Samad Jahandideh S, DeCherney AH, et al. Is transferring a lower-quality embryo with a good-quality blastocyst detrimental to the likelihood of live birth? *Fertil Steril*. 2020;114:338-345.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.027>



20. Richardson A, Moss B, Humphrey E, Davey T, Zujovic L, Hopkisson J, Raine-Fenning N. In women undergoing IVF/ICSI, does the addition of a poor-quality embryo have a detrimental effect on the outcome during double embryo transfer? *BJOG*. 2016;123(S2):69. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14095>
21. Dobson SJA, Lao MT, Michael E, Varghese AC, Jayaprakasan K. Effect of transfer of a poor-quality embryo along with a top-quality embryo on the outcome during fresh and frozen in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2018;110:655-660. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.010>

Информация об авторах

Полумискова А.О. (корреспондирующий автор) – бакалавр клеточной биологии и физиологии, старший эмбриолог, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87071955991, e-mail: a.polumiskova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-9236>

Джусубалиев Н.М. – врач клинический эмбриолог, заведующий лабораторией ВРТ, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан, тел. 87071081001, e-mail: runjik@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>

Вклад авторов

Разработка концепции, Валидация результатов, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Полумискова А.О., Джусубалиев Н.М.

Разработка методологии, Проведение исследования, Написание черновика рукописи – Полумискова А.О.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors

A.O. Polumiskova (corresponding author) – Bachelor of Cell Biology and Physiology, Senior Embryologist, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel. +77071955991, e-mail: a.polumiskova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2782-9236>

N.M. Dzhusubaliev – Clinical Embryologist, Head of the ART Laboratory, Institute of Reproductive Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan, tel. +77071081001, e-mail: runjik@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-3962>

Authors Contribution:

Conceptualization, Validation, Writing – Review & Editing – A.O. Polumiskova, N.M. Dzhusubaliev

Methodology, Investigation, Writing – Original Draft Preparation – A.O. Polumiskova

Funding: The authors declare no funding for the study.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors bear full responsibility for the content of this article.